



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 128**

51 Int. Cl.:

C07D 241/26 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07820497 .1**

96 Fecha de presentación : **24.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2076499**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54

Título: **Derivados de pirazina-2-carboxamida como moduladores de receptores CB₂.**

30

Prioridad: **04.10.2006 EP 06121749**

73

Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.08.2010

72

Inventor/es: **Dietz, Michel;**
Gruener, Sabine;
Hebeisen, Paul;
Meyer Reigner, Sylvie C.;
Nettekoven, Matthias;
Puellmann, Bernd;
Roever, Stephan y
Ullmer, Christoph

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.08.2010

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 344 128 T3

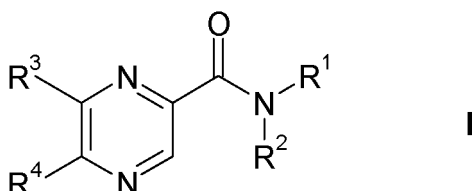
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazina-2-carboxamida como moduladores de receptores CB₂.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirazina-2-carboxamida, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de receptores de CB₂.

10 La presente invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula general



10

15

20

en la que

25

R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre hidroxilo, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

cicloalquilalquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, -CR⁵R⁶-COOR⁷ y -CR⁵R⁶-CONH₂;

30

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ es alquilo inferior;

R² es hidrógeno;

35

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

40

uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, cicloalquilamino y halogenofenilo, o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y

el otro de R³ y R⁴ es -OR⁸ o -NR⁹R¹⁰, en los que

45

R⁸ se elige entre el grupo formado por

alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno,

50

heterociclilalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcoxilalquilo inferior e hidroxialquilo inferior;

R⁹ es alquilo inferior y

55

R¹⁰ es alquilo inferior o alcoxilalquilo inferior; o bien en el caso de que uno de R³ y R⁴ sea halogenofenilo, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico elegido entre pirrolidino y piperidino;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

Compuestos de la fórmula I de la presente invención son moduladores del receptor de CB₂.

65

Se han aislados dos subtipos diferentes de receptores de cannabinoides (CB₁ y CB₂), pero ambos pertenecen al supergrupo de receptores asociados a la proteína G. Se han descrito también formas empalmadas alternativas de CB₁, CB_{1A} y CB_{1B}, pero estas se expresan solamente en niveles bajos en los tejidos ensayados (D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. 270 (8), 3726-31, 1995; E. Ryberg, H.K. Vu, N. Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjögren, P.J. Greasley, FEBS Lett. 579, 259-

264, 2005). El receptor CB₁ está ubicado principalmente en el cerebro y, en menor grado, en diversos órganos periféricos, mientras que el receptor CB₂ está distribuido predominantemente en la periferia, ubicándose primariamente en el bazo y en las células del sistema inmune (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, *Nature* **365**, 61-61, 1993). Por lo tanto y con el fin de evitar efectos secundarios es deseable disponer de un compuesto selectivo del CB₂.

5 El Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) es el principal compuesto psicoactivo del cáñamo de la India (Indian hemp) (Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1646, 1964), el *Cannabis sativa* (marihuana) y tiene usos medicinales (R. Mechoulam (coord.), "Cannabinoids as therapeutic Agents", pp. 1-20, 1986, CRC Press). El Δ^9 -THC es un agonista no selectivo del receptor CB_{1/2} y en EE.UU. se comercializa como dronabinol (Marinol[®]) para aliviar la 10 émesis inducida por la quimioterapia contra el cáncer (CIE) y la pérdida reversible de peso corporal que experimentan los pacientes de SIDA por la estimulación del apetito. En G.B. se emplea la nabilinona (LY-109514, Cesamet[®]), un análogo sintético del Δ^9 -THC, para aliviar la CIE (R.G. Pertwee, *Pharmaceut. Sci.* **3** (11), 539-545, 1997; E.M. Williamson, F.J. Evans, *Drugs* **60** (6), 1303-1314, 2000).

15 Después de la clonación de los receptores de CB₁ (1990) y de CB₂ (1993), se han identificado y caracterizado dos endocannabinoides: la 2-araquidonoiletanolamida (= anan-damida) y la 2-araquidonoilglicerina (2-AG). Posteriormente se han publicado estudios notables que demuestran las propiedades antiinflamatorias de los cannabinoides, tales como el Δ^9 -THC o los metabolitos de THC.

20 Se considera que los agonistas/ligandos selectivos del receptor de CB₂ son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios, por ejemplo la artritis reumatoide, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al tiempo que carecen de los efectos psicotrópicos asociados a un agonismo con el receptor de CB₁ (J. Hynes, K. Leftheris, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**, 2399-2402, 2002).

25 Es, pues, un objeto de esta invención proporcionar agonistas/ligandos inversos selectivos que actúen directamente sobre el CB₂. Tales agonistas/ligandos son útiles en terapia médica, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores de CB₂.

30 A menos que se indique lo contrario se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y describir el significado y el alcance de los diversos términos empleados en esta invención.

En la descripción, el término "inferior" se utiliza para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

35 El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con preferencia especial de uno a diez átomos de carbono.

40 El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares.

45 El término "alcoxi" indica el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" significa el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior. Son ejemplos de grupos alcoxi inferior el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, siendo especialmente preferido el metoxi.

50 El término "alcoxialquilo inferior" o "(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇" indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, que está sustituido una o varias veces por un grupo alcoxi inferior, ya definido antes. Son ejemplos de grupos alcoxialquilo inferior el -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ y los grupos específicamente nombrados en esta descripción. Con mayor preferencia, el alcoxi-alquilo inferior es el metoxietilo.

55 El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C₁₋₇" indica grupos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha sustituido por un grupo hidroxilo. Son preferidos los grupos hidroxialquilo C₃₋₇. Son ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior el 1-hidroximetil-3-metilbutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y los grupos ejemplificados específicamente en esta descripción.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos "halógeno" preferidos son flúor y cloro.

60 El término "halogenoalquilo inferior" o "halógeno-alquilo C₁₋₇" indica grupos alquilo inferior que están sustituidos una o varias veces por halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con mayor preferencia por flúor. Son ejemplos de grupos halogenoalquilo el -CF₃, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃ y los grupos ejemplificados específicamente en esta descripción. Es especialmente preferido el 2,2,2-trifluoretilo.

65 El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" significa un resto carbocíclico monovalente de tres a siete átomos de carbono, con preferencia de tres a cinco. Este término se ejemplifica además con resto del tipo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, siendo especialmente preferido el ciclopropilo.

ES 2 344 128 T3

El término “cicloalquilalquilo inferior” o “(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇” indica un grupo alquilo inferior ya definido antes, que se ha sustituido una o varias veces por un grupo cicloalquilo ya definido antes. Son ejemplos de grupos cicloalquilalquilo inferior el -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclopentilo y los grupos ejemplificados específicamente en esta descripción.

El término “halogenofenilo” indica un grupo fenilo que está sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno, ya definidos antes. El “halogenofenilo” preferido es un resto fenilo que está sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos de restos halogenofenilo son el 4-fluorfenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo y los restos ilustrados específicamente en esta descripción.

El término “heterociclilo” indica un anillo saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de anillos heterociclilo incluyen al aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridilo, azepinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, oxiranilo, oxetanilo, dihidropirano, tetrahidropirano, y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo preferidos son el azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, tetrahidrofurilo y el tetrahidropirano.

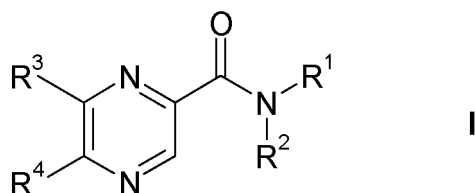
El término “heterociclilalquilo inferior” o “heterociclil-alquilo C₁₋₇” significa grupos alquilo inferior ya definidos antes, que está sustituido por un grupo heterociclilo ya definido antes. Los grupos heterociclilalquilo inferior son el -CH₂-tetrahidrofurilo, -CH₂-tetrahidropirano y los restos que se ilustran en esta descripción.

El término “heteroarilo” significa un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que puede tener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo el furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxdiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo o pirrolilo. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente mono- o disustituido por alquilo inferior. El término “heteroarilo” incluye además restos aromáticos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, por ejemplo el benzofuranilo, benzotiazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo y tiazolilo, dichos grupos pueden estar opcionalmente mono- o disustituidos por alquilo inferior. Son restos heteroarilo especialmente preferidos el piridilo, pirimidinilo y tiazolilo, dichos grupos pueden estar opcionalmente mono- o disustituidos con independencia por alquilo inferior o halógeno. Son especialmente preferidos el piridin-2-ilo y el pirimidin-2-ilo.

El término “heteroarilalquilo inferior” o “heteroaril-alquilo C₁₋₈” significa grupos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo heteroarilo ya definido anteriormente.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca las sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicas para los organismos vivos. Las sales preferidas resultantes de la reacción con ácidos son los formiatos, maleatos, citratos, clorhidratos, bromhidratos y sales del ácido metanosulfónico, siendo especialmente preferidos los clorhidratos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general



en la que

R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre hidroxilo, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

cicloalquilalquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, -CR⁵R⁶-COOR⁷ y -CR⁵R⁶-CONH₂;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ es alquilo inferior;

ES 2 344 128 T3

R² es hidrógeno;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, cicloalquilamino y halogenofenilo, o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y

el otro de R³ y R⁴ es -OR⁸ o -NR⁹R¹⁰, en los que

R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno,

heterociclalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcóxialquilo inferior, e hidroxialquilo inferior;

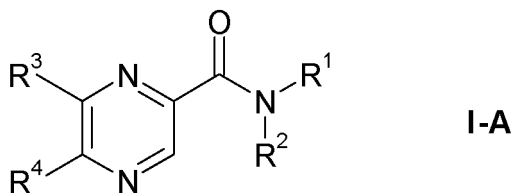
R⁹ es alquilo inferior y

R¹⁰ es alquilo inferior o alcóxialquilo inferior; o

en el caso de que uno de R³ y R⁴ sea halogenofenilo, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico elegido entre pirrolidino y piperidino;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere con preferencia a compuestos de la fórmula I que se ajustan a la fórmula



en la que

R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre hidroxilo, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

cicloalquilalquilo inferior, heterociclalquilo inferior, -CR⁵R⁶-COOR⁷ y -CR⁵R⁶-CONH₂;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ es alquilo inferior;

R² es hidrógeno;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino y cicloalquilamino o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y

el otro de R³ y R⁴ es -OR⁸, en el que

R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno,

heterociclalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcóxialquilo inferior, e hidroxialquilo inferior;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 344 128 T3

5 Son preferidos los compuestos de la fórmula I ya definida antes, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, -CR⁵R⁶-COOR⁷ y -CR⁵R⁶-CONH₂, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior, R⁷ es alquilo inferior y R² es hidrógeno; o en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, -CR⁵R⁶-COOR⁷ y -CR⁵R⁶-CONH₂, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior, R⁷ es alquilo inferior y R² es hidrógeno.

15 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que R¹ es hidroxialquilo inferior o -CR⁵R⁶-COOR⁷, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior, R⁷ es alquilo inferior y R² es hidrógeno.

20 Son más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es hidroxialquilo inferior, siendo especialmente preferidos los compuestos, en los que R¹ es 1-hidroximetil-3-metilbutilo.

25 Son también más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es -CR⁵R⁶-COOR⁷, R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son alquilo inferior, R⁷ es alquilo inferior y R² es hidrógeno, siendo especialmente preferidos los compuestos, en los que R¹ es 2-etil-butirato de metilo.

30 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que R¹ es cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre hidroxil, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior.

40 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que R⁴ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino y cicloalquilamino o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y R³ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, heterociclilalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, e hidroxialquilo inferior.

45 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I de la invención son aquellos, en los que R³ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino y cicloalquilamino o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, heterociclilalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior e hidroxialquilo inferior.

50 Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula I de la invención son aquellos, en los que uno de R³ y R⁴ es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno.

55 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que uno de R³ y R⁴ es halogenofenilo. Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula I de la presente invención son aquellos, en los que R³ es halogenofenilo, siendo especialmente preferidos los compuestos, en los que R³ se elige entre el grupo formado por 4-fluorfenilo, 4-clorofenilo y 3-clorofenilo.

60 Otros compuestos preferidos de la fórmula I de la invención son aquellos, en los que uno de R³ y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, heteroarilalquilo inferior y alcoxialquilo inferior.

65 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que uno de R³ y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, y heteroarilalquilo inferior, en el que heteroarilo es piridilo o pirimidino.

70 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en la que uno de R³ y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ es halogenoalquilo inferior o alcoxialquilo inferior.

ES 2 344 128 T3

Los compuestos preferidos de la fórmula general I son los compuestos siguientes:

- (3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
5 (6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazin-2-il)-piperidin-1-il-metanona,
ciclohexilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
10 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
(3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
15 ((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-benciloxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
20 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-butoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
25 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
2-etil-2-{{5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino}-pentanoato de metilo,
30 (S)-2-{{6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-propionato de metilo,
(R)-2-{{6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-propionato de metilo,
35 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
(S)-2-{{6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-propionato de metilo,
(R)-2-{{6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-propionato de metilo,
40 (S)-4-metil-2-{{6-(piridin-2-ilmetoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-pentanoato de metilo,
(S)-4-metil-2-{{6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-pentanoato de metilo,
45 2-etil-2-{{6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-butirato de metilo,
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
50 (S)-2-{{6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-4-metil-pentanoato de metilo,
2-etil-2-{{5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino}-butirato de metilo,
55 (S)-4-metil-2-{{5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino}-pentanoato de metilo,
((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico,
2-etil-2-{{6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carbonil]-amino}-butirato de metilo,
60 2-{{5-ciclohexilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino}-2-etil-butirato de metilo,
2-{{5-ciclohexilamino-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino}-2-etil-butirato de metilo,
65 2-{{5-ciclohexilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino}-2-etil-butirato de metilo,
2-{{5-butilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino}-2-etil-butirato de metilo,

ES 2 344 128 T3

2-{{5-butilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-etil-butirato de metilo,

2-{{5-dietilamino-6-isopropoxi-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-etil-butirato de metilo,

5 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico,

(S)-2-{{5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-4-metil-pentanoato de metilo,

10 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico,

2-{{5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-etil-butirato de metilo,

15 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico,

(S)-2-{{6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carbonil}-amino}-4-metil-pentanoato de metilo,

20 2-{{5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-etil-butirato de metilo,

2-etil-2-{{6-piperidin-1-il-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-butirato de metilo,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

25 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-{{(2-metoxi-etil)-metil-amino}-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

2-{{6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo,

30 2-{{6-(4-cloro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo,

(R)-2-{{6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-3-metil-butirato de metilo,

35 (R)-2-{{6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-3-metil-butirato de metilo,

(R)-2-{{6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil}-amino}-3-metil-butirato de metilo,

2-{{5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo,

40 2-{{6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo,

y todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Son especialmente preferidos los compuestos elegidos entre el grupo formado por:

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

50 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

2-etil-2-{{5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-pentanoato de metilo,

55 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

(R)-2-{{6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil}-amino}-propionato de metilo,

60 2-{{6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo,

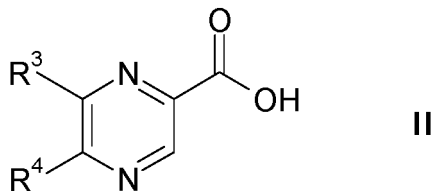
y todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

65

ES 2 344 128 T3

La presente invención se refiere también a un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I ya definida antes, dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, con una amina de la fórmula



en la que R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, con la intervención de un agente de adición, en condiciones básicas,

y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

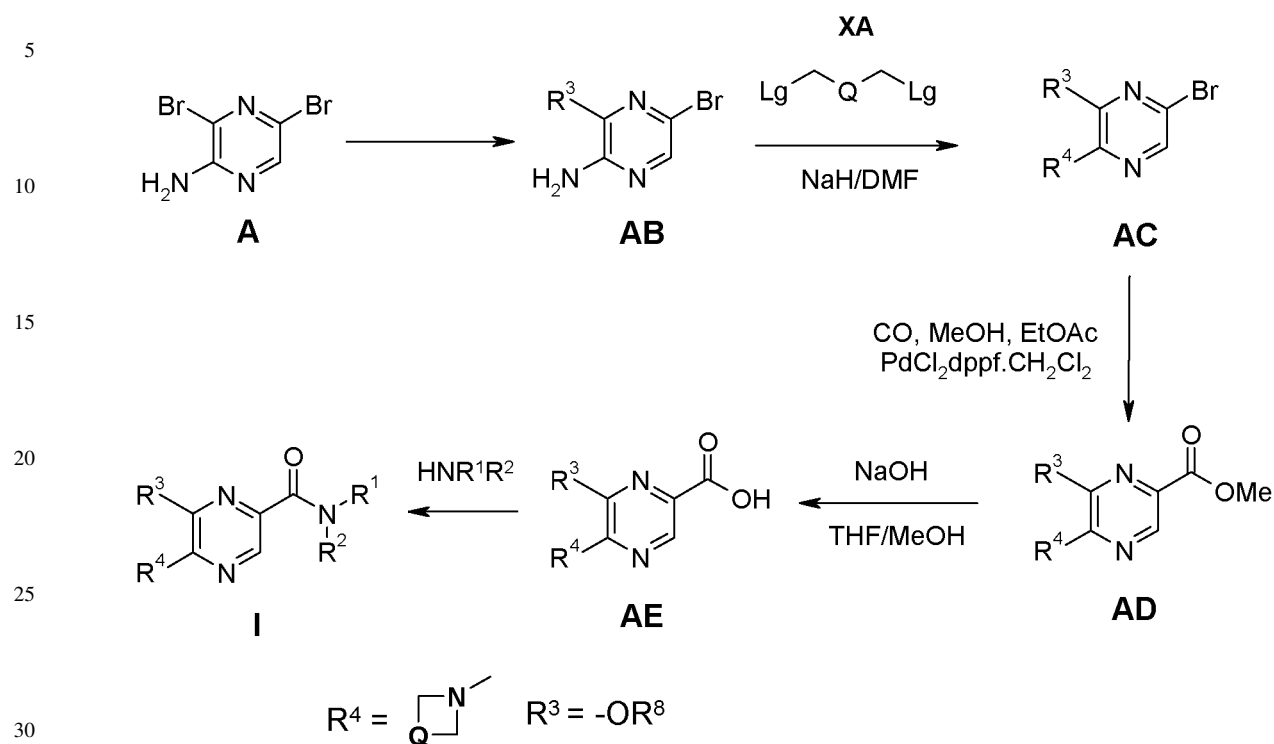
Los agentes de adición para la reacción de los compuestos de la fórmula II con aminas de la fórmula III son por ejemplo el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), el N,N'-carbonildiimidazol (CDI), la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) o el tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TB-TU). El agente de adición preferido es el PyBOP. Las bases idóneas incluyen a la trietilamina y la diisopropilamina (base de Huenig).

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas de reacción para los pasos individuales ya son conocidas de los expertos en química orgánica. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de química orgánica.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo al esquema 1 a partir del compuesto A por sustitución nucleófila regioselectiva de un átomo de bromo con un nucleófilo adecuado, en este caso un alcóxido, para obtener un compuesto intermedio AB. Tal reacción puede llevarse a cabo con ventaja obteniendo el alcóxido en un disolvente inerte, por ejemplo THF, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico y añadiendo el compuesto A para que reaccione por ejemplo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de la fórmula general AB pueden transformarse en compuestos de la fórmula general AC por reacción con compuestos de la fórmula general XA, la abreviatura Lg significa un grupo saliente idóneo, por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo de mesilato y Q significa una cadena carbonada que consta de 2 a 3 unidades metileno o una cadena que contiene una unidad metileno, un átomo de oxígeno y otra unidad metileno. De modo ventajoso, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base idónea, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente inerte, por ejemplo la DMF, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C.

Esquema 1



35 La transformación de un compuesto de la fórmula AC en un compuesto de la fórmula AD puede efectuarse con la inserción de monóxido de carbono catalizada con paladio en el enlace aril-bromo, en un disolvente que contenga un alcohol, por ejemplo el metanol, con una presión de monóxido de carbono que se sitúa por ejemplo entre 1 bar y 200 bar y a una temperatura que se sitúa por ejemplo entre 20°C y 150°C.

40 La saponificación de los compuestos de la fórmula AD en compuestos de la fórmula AE puede efectuarse en presencia de una base idónea, por ejemplo un hidróxido metálico, con preferencia el hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, por ejemplo el tetrahidrofurano o mezclas del mismo con agua o metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, con preferencia a 20°C.

45 Al reacción de los compuestos de la fórmula general AE con aminas para obtener compuestos de la fórmula general I puede realizarse por métodos aplicados para la formación de enlaces peptídicos. En un aspecto particular de la presente invención, los compuestos de la fórmula general AE se activan con un reactivo de adición, por ejemplo el PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tri-pirrolidino-fosfonio), y se hacen reaccionar con aminas en un disolvente inerte, por ejemplo la DMF, en presencia de una base idónea, por ejemplo la trietilamina o la base de Huenig.

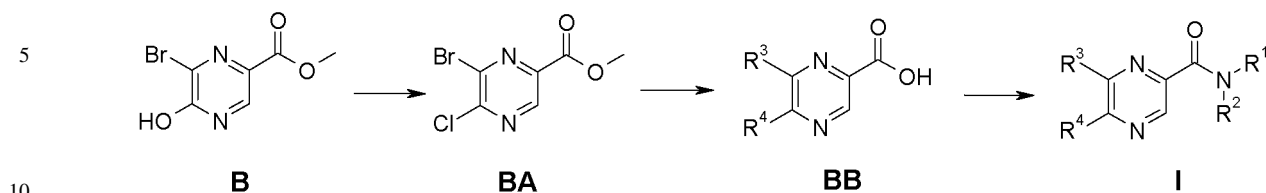
50 Pueden obtenerse los compuestos, en los que R³ es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano y R⁴ es -OR⁸, de una manera similar, pero partiendo del compuesto A':



65 El orden de la reacción no se limita al descrito en el esquema 1, sino que, como alternativa, puede efectuarse con arreglo al orden descrito en el esquema 2.

ES 2 344 128 T3

Esquema 2



15 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo al esquema 2 partiendo del compuesto B, que puede conseguirse partiendo de compuestos que son productos comerciales, por bromación con Br_2 y un ácido de Lewis.

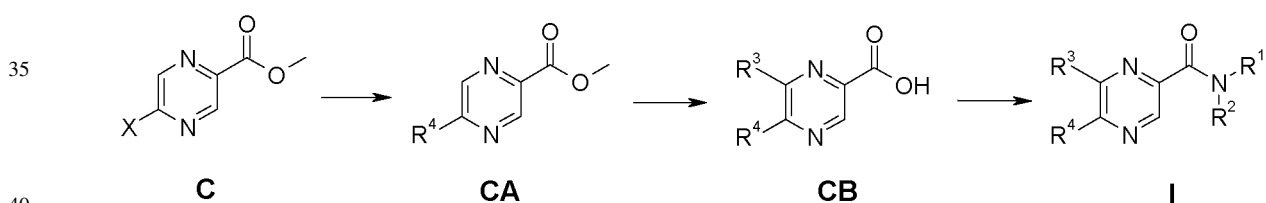
Por cloración del compuesto B por ejemplo con POCl_3 , permite obtener los compuestos BA.

20 En una serie de reacciones realizadas en un solo reactor o bien en una serie de reacciones individuales realizadas por separados pueden obtenerse los compuestos BB por sustitución nucleófila de BA con alcoholes y posterior sustitución nucleófila con aminas, que se concluye con una saponificación, por ejemplo con KOH. Invertiendo la adición de los reactivos pueden obtenerse pirazinas isómeras.

25 La adición de los compuestos de la fórmula general BB con aminas para obtener compuestos de la fórmula general I puede efectuarse por métodos aplicados para la formación de enlaces peptídicos. En un aspecto particular de la invención se activan los compuestos de la fórmula general BB con un agente de adición, por ejemplo el TBTU y se hacen reaccionar con aminas en un disolvente inerte, por ejemplo la DMF, en presencia de bases idóneas, como son la trietilamina o la base de Huenig.

Como alternativa, la serie de reacciones puede efectuarse con arreglo al orden descrito en el esquema 3.

Esquema 3



$\text{X} = \text{OSO}_2\text{Me}$ o Cl

45 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo al esquema 3 partiendo del compuesto C ($\text{X} = \text{OSO}_2\text{Me}$) que puede conseguirse a partir de materiales de partida que son productos comerciales por mesilación con cloruro de metanosulfonilo. El correspondiente derivado de cloro-pirazina C ($\text{X} = \text{Cl}$) es un producto comercial.

50 Por sustitución nucleófila de los compuestos C con aminas o alcoholes permite obtener los compuestos de la fórmula CA.

En una serie de reacciones en un solo reactor o en una serie de reacciones individuales realizadas por separado se pueden obtener los compuestos CB por bromación de compuestos CA y posterior sustitución nucleófila con alcoholes o aminas y que se finaliza con la saponificación, por ejemplo con KOH.

55 La adición de los compuestos de la fórmula general CB con aminas para obtener los compuestos de la fórmula general I puede efectuarse aplicando métodos destinados a la formación de enlaces peptídicos. En un aspecto concreto de la invención se activan los compuestos de la fórmula general CB con un reactivo de adición, por ejemplo el TBTU y se realiza la adición de las aminas en un disolvente inerte, por ejemplo la DMF, en presencia de bases idóneas, como son la trietilamina o la base de Huenig.

60 Pueden obtenerse los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 o R^4 es un resto halogenofenilo con arreglo al esquema 4 partiendo del compuesto A por reacción con un ácido aril-borónico para obtener el compuesto intermedio AB, a título ilustrativo, pero en modo alguno restrictivo, con el ácido 4-fluorfenilborónico; el ácido 4-clororofenilborónico o el ácido 3-clorofenilborónico, en un disolvente apropiado como es el 1,2-dimetoxietano, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base idónea, por ejemplo el carbonato sódico, a una temperatura comprendida por ejemplo entre 0°C y 120°C ; este método se conoce habitualmente como la reacción de Suzuki.

ES 2 344 128 T3

La transformación de un compuesto de la fórmula AB en un compuesto de la fórmula DC puede efectuarse por inserción catalizada con paladio del monóxido de carbono en el enlace aril-bromo, en un disolvente que contenga un alcohol, por ejemplo metanol, con una presión de monóxido de carbono que se sitúa por ejemplo entre 1 bar y 200 bar y una temperatura comprendida por ejemplo entre 20°C y 150°C.

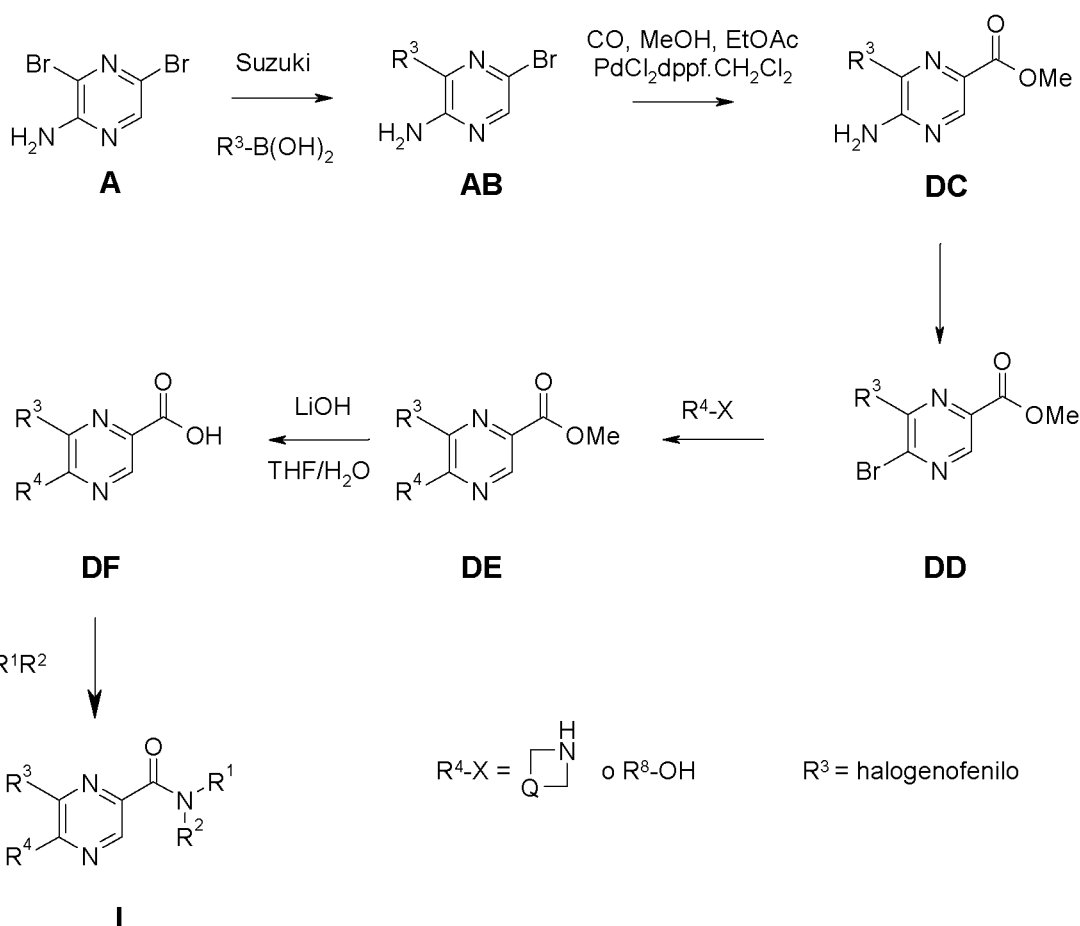
Los compuestos de la fórmula DC pueden convertirse en compuestos de la fórmula DD por reacción con una fuente de nitrilo, con preferencia el nitrilo de isoamilo, en presencia de una fuente de bromuro, por ejemplo un bromuro metálico o un disolvente que contenga bromo, por ejemplo el dibromometano y un agente activador, por ejemplo el ácido bromhídrico o el trimetilbromosilano, a una temperatura comprendida entre -20°C y 80°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula general DD pueden hacerse reaccionar con una amplia gama de alcoholes y aminas en disolventes apropiados, por ejemplo la dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en presencia de una base apropiada, con preferencia con un exceso de la amina propiamente dicha o una base del tipo amina terciaria, por ejemplo la trietilamina, la base de Huenig o la N,N,N',N'-tetrametilguanidina, en el caso de reacción con aminas o en el caso de reacción con alcoholes, en presencia de bases idóneas, como son los hidruros metálicos, con preferencia el hidruro sódico o los carbonatos metálicos, por ejemplo el carbonato de cesio, para obtener los compuestos de la fórmula general DE.

La saponificación de los compuestos de la fórmula DE en compuestos de la fórmula DF puede efectuarse en presencia de una base idónea, como son los hidróxidos metálicos, con preferencia el hidróxido de litio, en un disolvente apropiado del tipo tetrahidrofurano o mezclas del mismo con agua, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, con preferencia a 20°C.

La reacción de compuestos de la fórmula general DF con aminas para obtener los compuestos de la fórmula general I puede efectuarse por métodos aplicados para la formación de enlaces peptídicos. En un aspecto particular de la invención se activan los compuestos de la fórmula general DF con cloruro de oxalilo y se hacen reaccionar con aminas en un disolvente inerte, por ejemplo el diclorometano, en presencia de una base idónea, por ejemplo la trietilamina o la base de Huenig.

Esquema 4



ES 2 344 128 T3

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula I ya definida antes, cuando se obtienen con arreglo a un proceso ya definido antes.

Algunos compuestos de la fórmula I pueden tener centros asimétricos y ser, por tanto, capaces de existir en más de una forma estereoisomérica. La invención se refiere, pues, también a los compuestos en forma isomérica sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos así como a las mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas. Tales isómeros pueden obtenerse por síntesis asimétrica, por ejemplo empleando compuestos intermedios quirales, y sus mezclas pueden resolverse por métodos convencionales, p.ej., la cromatografía (cromatografía a través de un adsorbente quiral o empleando un eluyente quiral) o empleando un agente solubilizante.

Se puede apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "*in vivo*" en el compuesto original.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores del CB₂.

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a compuestos ya definidos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del CB₂.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del CB₂, dicho método consiste en administrar un compuesto ya definido antes a un ser humano o a un animal.

La invención se refiere además al uso de compuestos definidos antes para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del CB₂.

La invención se refiere además al uso de compuestos definidos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores del CB₂. Tales medicamentos contienen un compuesto definido antes.

En este contexto, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de receptores de CB₂" significa enfermedades que pueden tratarse y/o prevenirse con la modulación de los receptores del CB₂. Tales enfermedades abarcan, pero no se limitan a: la náusea, los vómitos, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la alergia, el asma, la enfermedad de Alzheimer, la psoriasis, la diarrea, la obesidad, la depresión, la enfermedad de Huntington, los trastornos cardiovasculares, la enfermedad cerebrovascular, los trastornos psiquiátricos, la enfermedad del intestino inflamatorio, la aterosclerosis, el dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el glaucoma, la hepatitis, las enfermedades autoinmunes, la osteoporosis, el prurito, la psoriasis, la epilepsia, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), la esclerosis lateral amiotrófica y la hipertensión. Los moduladores del receptor del CB₂ pueden utilizarse como ansiolíticos, analgésicos, inmunomoduladores, fármacos oncolíticos, analgésicos no opiáceos, fármacos anti-psicóticos, fármacos antidepresivos, inmunosupresores y neurológicos o para el tratamiento del rechazo del trasplante.

En otro aspecto preferido, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de los receptores del CB₂" indica la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la inflamación, por ejemplo la artritis, la enfermedad del intestino inflamatorio, la alergia, la aterosclerosis o los trastornos cardiovasculares, siendo preferida en especial la artritis.

La demostración de la actividad biológica de los compuestos de la presente invención puede efectuarse mediante ensayos "*in vitro*", "*ex vivo*" e "*in vivo*", que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos inflamatorios, como la son artritis, la enfermedad del intestino inflamatorio, la alergia o las enfermedades cardiovasculares, puede realizarse el ensayo siguiente.

"In vitro"

Se realizan los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I:

La afinidad de los compuestos de la invención con los receptores del canabinoide CB₂ se determina realizando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK), en las que se transfecta de modo transitorio el receptor humano del canabinoide CB₂ empleando un sistema de virus del bosque de Semliki en combinación con un radioligando del tipo [3H]-CP-55,940. Después de la incubación de una preparación de la membrana celular con el ligando [3H], con o sin adición de compuestos de la invención, se efectúa la separación del ligando fijado y del ligando libre por filtración a través de filtros de fibra de vidrio. Se mide la radiactividad del filtro por recuento de centelleo líquido.

ES 2 344 128 T3

Se determina la afinidad de los compuestos de la invención con los receptores del canabinoide CB₁ empleando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK), en las que se transfecta de modo transitorio el receptor humano del canabinoide CB₁ empleando el sistema de virus del bosque de Semliki en combinación con un radioligando del tipo [3H]-CP-55,940. Después de la incubación de una preparación de la membrana celular con el ligando [3H], con o sin adición de compuestos de la invención, se efectúa la separación del ligando fijado y del ligando libre por filtración a través de filtros de fibra de vidrio. Se mide la radiactividad del filtro por recuento de centelleo líquido.

La actividad antagonista del canabinoide CB₂ que tienen los compuestos de la invención se determina mediante estudios funcionales, empleando células CHO en las que se expresan de manera estable los receptores humanos del canabinoide CB₂. La expresión estable del receptor humano del canabinoide en sistemas celulares fue descrita por primera vez por S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature 365, 61-65, 1993, (con respecto a CB₂). Se estimula la adenilil-ciclasa empleando la forskolina y se mide cuantificando la cantidad de AMP cíclico acumulado. La activación concomitante de receptores del CB₂ por agonistas de receptores de CB₂ puede atenuarse mediante la acumulación de cAMP inducida por forskolina de una manera dependiente de la concentración.

La actividad agonista de receptor del canabinoide CB₂ que tienen los compuestos de la fórmula I de la invención se determina también mediante ensayos de fijación de GTPγS empleando preparaciones de membrana de células HEK en las que el receptor humano del canabinoide CB₂ se transfecta de modo transitorio empleando un sistema de virus del bosque de Semliki en combinación con [35S]-GTPγS. Después de la incubación de las membranas celulares transfectadas con [35S]-GTPγS y GDP, con o sin adición de compuestos de la invención, se efectúa la separación del ligando fijado y del ligando libre por filtración a través de filtros de fibra de vidrio. Se mide la radiactividad retenida en el filtro por recuento de centelleo líquido.

Los compuestos de la fórmula I poseen una excelente afinidad con el receptor del CB₂. Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables son selectivos de los receptores del CB₂ y muestran afinidades inferiores a K_i = 0,5 μM, con preferencia inferiores a 200 nM, con mayor preferencia comprendidas entre 1 nM y 100 nM. Presentan una selectividad por lo menos 10 veces superior a la que tienen frente al receptor de CB₁.

Compuesto del ejemplo	K _i [μM] CB ₂
4	0,044
14	0,063
44	0,043

"In vivo"

Animales

En este estudio se emplean ratones macho NMRI o C57/B16 que se adquieren a la empresa Research Consulting Company Ltd. (RCC) de Füllinsdorf (Suiza). En este estudio se emplean ratones que pesan 25-35 g. La temperatura ambiental se sitúa aproximadamente en 20-21°C y la humedad relativa en 55-65%. Se mantiene un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad en los recintos, realizándose todos los ensayos en la fase de luz. Se concede a los animales un acceso libre al pienso y al agua.

Método

La actividad *"in vivo"* de los compuestos de la fórmula I de la invención se evalúa a través de su capacidad de influir en los parámetros inflamatorios en un modelo de peritonitis aguda de los animales.

Se evalúan los efectos de los ligandos de receptor de canabinoide en el desarrollo de la inflamación peritoneal cuando se provoca en ratones tratados con caldo de tioglicolato. Los ligandos selectivos del CB₂ deberán ser capaces de suprimir la inflamación peritoneal, lo cual indicaría un mecanismo antiinflamatorio.

La inyección intraperitoneal del tioglicolato induce una inflamación aséptica aguda. Como consecuencia de ello migran a la cavidad peritoneal los neutrófilos, monocitos y linfocitos. El recuento diferencial del número de leucocitos en el peritoneo se determina cuantitativamente y se emplea como indicativo de la progresión de la reacción inflamatoria.

Breve descripción del modelo

Los ratones reciben una inyección intraperitoneal de 1 ml de caldo de tioglicolato Brewers al 4% (Difco Laboratories, Detroit, MI). De cuatro a 72 horas después de la inyección del tioglicolato se sacrifican los ratones y se lava la cavidad peritoneal con PBS. Después de centrifugar y diluir se analiza el líquido de lavado empleando un sistema automático de recuento celular para determinar el número exacto de neutrófilos, monocitos y linfocitos que intervienen. Se analiza además el líquido de lavado para determinar el contenido/cambio de citoquinas inflamatorias. Se constata que los agentes selectivos del CB₂ inhiben la migración de los macrófagos, la producción de citoquinas inflamatorias (IL-12, TNF α) y aumentan la producción de la IL-10 inflamatoria (S.R. Smith, G. Denhardt, C. Terminelli, European Journal of Pharmacology 432, 107-119, 2001).

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Estas preparaciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resulta familiar a cualquier experto en la materia, mediante la incorporación de los compuestos de la fórmula I descritos y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículo idóneos, sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos y terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos ordinarios.

Los materiales vehículo idóneos no son solamente los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales vehículo para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible que no sea necesario el uso de vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los agentes estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes ordinarios, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud individual del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria comprendida entre 1 y 1000 mg, en especial entre 1 y 100 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso de los compuestos, la dosis diaria podría administrarse dividida en una o varias subdosis, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente 1-500 mg de un compuesto de la fórmula I, con preferencia 1-100 mg.

Los siguientes ejemplos tienen por finalidad ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no se pretende con ellos limitar en modo alguno el alcance de la misma.

Ejemplos

LC = cromatografía HPLC en una columna de fase inversa del tipo Atlantis C18 empleando una fase móvil de agua/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico) combinada con espectrómetro de masas Waters Micromass[®] ZQTM (fase móvil: A = ácido fórmico (acuoso) al 0,1%; B = ácido fórmico (acetonitrilo) al 0,1%; caudal = 1 ml/min; volumen inyectado = 3 ml; detector en 215 nm (nominal); gradiente: tiempo/% de fase orgánica: 0 min/5%, 2,5 min/100%, 2,7 min/100%, 2,71 min/5%, 3,0 min/5%); Rt = tiempo de retención; EM = espectrometría de masas; EI = impacto de electrones; ISP = espray iónico, corresponde a ES = electrospray; los datos RMN se indican en forma de partes por millón (δ) con respecto al patrón interno de tetrametilsilano y se refieren a la señal de bloqueo del deuterio del disolvente de la muestra (DMSO-d₆ a menos que se indique lo contrario); las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertzios, p.f. = punto de fusión; p.eb. = punto de ebullición; TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-

ES 2 344 128 T3

tetrametil-uronio; DMF = dimetilformamida, dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio.

5 Ejemplo 1

(3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

10 a) 5-bromo-3-ciclobutilmetoxi-pirazin-2-ilamina

Se añade en porciones a 0°C el hidruro sódico (0,96 g, 23,7 mmoles) a una solución de ciclobutanometanol (2,2 ml, 23,7 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade una solución de 2-amino-3,5-dibromopirazina (3,0 g, 11,9 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua (2 ml), se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose un aceite marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (100% de diclorometano), obteniéndose la 5-bromo-3-ciclobutilmetoxi-pirazin-2-ilamina en forma de sólido amarillo pálido, 3,19 g (rendimiento = 100%). LC a 215 nm; Rt = 2,11: 93%, m/z (ES⁺): 259 (M+H).

20 b) 5-bromo-3-ciclobutilmetoxi-2-pirrolidin-1-il-pirazina

En atmósfera de nitrógeno se añade en porciones a temperatura ambiente el hidruro sódico (0,98 g, 25,6 mmoles) a una solución de la 5-bromo-3-ciclobutilmetoxi-pirazin-2-ilamina (3,1 g, 12,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (60 ml). Pasados 20 minutos se añade el 1-bromo-4-clorobutano (1,5 ml, 13,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 16 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se extrae con acetato de etilo (50 ml) y se lava con agua (30 ml de x 2), se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 30% en heptano), obteniéndose la 5-bromo-3-ciclobutilmetoxi-2-pirrolidin-1-il-pirazina en forma de sólido amarillo: 2,27 g (rendimiento = 60%). LC a 215 nm; Rt = 2,72: 100%, m/z (ES⁺): 313 (M+H).

30 c) 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo

En una bomba de 50 ml de forrada con vidrio se introducen la 5-bromo-3-ciclobutilmetoxi-2-pirrolidin-1-il-pirazina (2,27 g, 7,3 mmoles), acetato de etilo (6 ml, desgasificado), metanol (7 ml, desgasificado) y trietilamina (2,0 ml, 14,5 mmoles). Se introduce en la bomba el PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (0,29 g, 0,36 mmoles); se sella la bomba y se desgasifica con vacío. Se purga la mezcla reaccionante con monóxido de carbono (X5), después se presuriza a 5 bar y se calienta a 100°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con metanol, después con acetato de etilo y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (100 ml), se lava con agua (100 ml), se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose el 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido anaranjado, 2,2g (rendimiento = 75%). LC a 215 nm; Rt = 2,39: 75%, m/z (ES⁺): 292 (M+H).

40 d) Ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Se añade el hidróxido sódico 2M (10 ml) a una solución del 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (2,2 g, 7,4 mmoles) en una mezcla (1:1) de metanol y tetrahidrofurano (30 ml), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se disuelve el residuo en éter (30 ml), se extrae con agua (50 ml), se lava la fase acuosa con éter (2 x 50 ml) hasta que en la fase acuosa no quede más que producto. Se enfría la fase acuosa a 0°C y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, hasta que se observa la formación de un precipitado. Se filtra el precipitado y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico en forma de sólido crema: 1,65 g (rendimiento = 80%); LC a 215 nm; Rt = 1,98: 93%, m/z (ES⁺): 278 (M+H).

55 e) (3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Se añade una solución del PyBOP (156,1 mg, 0,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a una solución del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (62,7 mg, 0,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se deja la mezcla reaccionante en reposo durante 20 minutos. Se añaden la 3-metil-butilamina (34,9 mg, 0,4 mmoles) y la N-etildiisopropilamina (103,4 mg, 0,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 16 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose la (3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico en forma de sólido: 35,8 mg (rendimiento = 52%); LC a 215 nm; Rt = 2,63: 100%, m/z (ES⁺): 347 (M+H).

65

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 2

(6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazin-2-il)-piperidin-1-il-metanona

5 a) *5-bromo-3-ciclopentilmetoxi-pirazin-2-ilamina*

A una solución de 4,24 g (0,042 moles) de ciclopentanometanol en 40 ml de DMSO se le añaden 1,74 g hidruro sódico al 55% en aceite y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. A la solución resultante se le añaden 5,06 g (0,020 moles) de la 2-amino-3,5-dibromopirazina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A la solución resultante se le añaden 1,0 g (0,011 moles) del ciclopentanometanol y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (3x) y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano : acetato de etilo = de 9 : 1 a 3 : 1, obteniéndose 3,845 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales de color amarillo anaranjado que funden a 78-79°C.

15

b) *5-bromo-3-ciclopentilmetoxi-2-pirrolidin-1-il-pirazina*

A una solución de 0,544 g (0,0020 moles) de la 5-bromo-3-ciclopentilmetoxi-pirazin-2-ilamina en 10 ml de dimetilformamida se le añaden 0,349 g (0,0080 moles) de hidruro sódico al 55% en aceite y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. A la suspensión resultante se le añaden 0,345 ml (0,0030 moles) de 1-bromo-2-clorobutano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre ácido cítrico acuoso del 10% y acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se seca con sulfato sódico, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano : acetato de etilo = 9 : 1, obteniéndose 0,579 g (0,0018 moles) del compuesto epigrafiado en forma de cristales amarillentos que funden a 54-55°C.

20

c) *6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo*

A una solución de 0,563 g (0,0017 moles) de la 5-bromo-3-ciclopentilmetoxi-2-pirrolidin-1-il-pirazina en 4 ml de metanol y 2 ml de acetato de etilo se le añaden 0,050 g de PdCl₂·dppf·CH₂Cl₂ y 0,48 ml (0,0035 moles) de trietilamina y se agita la mezcla a 110°C con una presión de monóxido de carbono de 70 bar durante 18 h en un autoclave. Se separan los sólidos por filtración y se reparten las aguas madres entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (2x), se seca con sulfato sódico, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano : acetato de etilo = 19 : 1, obteniéndose 0,423 g del compuesto epigrafiado en forma de cristales anaranjados ligeramente amarillos que funden a 69-70°C.

30

d) *Ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

A una solución de 0,423 g (0,0014 moles) del 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo en 5,5 ml de tetrahidrofurano, 1,40 ml de metanol y 1,4 ml de agua se le añaden 2,8 ml de una solución 1M de hidróxido de litio en agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre ácido cítrico acuoso del 10% y acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (2x) y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose 0,396 g (0,0014 moles) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos que funden a 204-206°C.

40

e) *(6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazin-2-il)-piperidin-1-il-metanona*

A una solución de 0,0874 g (0,0003 moles) del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico en 1,0 ml de diclorometano se le añaden 0,047 g (0,00035 moles) de la 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. A la solución resultante se le añaden 0,0683 g (0,0008 moles) de piperidina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre ácido cítrico del 10% y diclorometano. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano : acetato de etilo = 1 : 1, obteniéndose 0,064 g (0,00018 moles) del compuesto epigrafiado en forma de cristales beige que funden a 61-62°C.

50

Ejemplo 3

60 *Ciclohexilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclopropilmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y aminociclohexano como materiales de partida; rendimiento = 47,4 mg, 59%. LC a 215 nm; Rt = 2,46: 100%, m/z (ES⁺): 345 (M+H).

65

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 4

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

5 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclopropilmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y (S)-leucinol como materiales de partida; rendimiento = 44,4 mg, 53%. LC a 215 nm; Rt = 2,72: 100%, m/z (ES⁺): 361 (M+H).

10 Ejemplo 5

(3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

15 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclopentilmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y 3-metil-butilamina como materiales de partida; rendimiento = 51,8 mg, 57%. LC a 215 nm; Rt = 2,32: 100%, m/z (ES⁺): 389 (M+H).

20 Ejemplo 6

(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

25 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclopentilmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y 4-aminometiltetrahidropirano como materiales de partida; rendimiento = 47,6 mg, 57%. LC a 215 nm; Rt = 2,16: 100%, m/z (ES⁺): 363 (M+H).

Ejemplo 7

30 *((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

35 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclopentilmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y (1R,2R)-2-aminociclohexanol como materiales de partida; rendimiento = 55,1 mg, 61%. LC a 215 nm; Rt = 2,31: 100%, m/z (ES⁺): 389 (M+H).

Ejemplo 8

40 *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-benciloxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

45 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, alcohol bencilico, 1-bromo-4-clorobutano y (S)-leucinol como materiales de partida; rendimiento = 12,2 mg, 13%. LC a 215 nm; Rt = 2,27: 100%, m/z (ES⁺): 399 (M+H).

Ejemplo 9

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

50 a) *5-metanosulfoniloxi-pirazina-2-carboxilato de metilo*

55 Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de 3,34 g (22 mmoles) de 5-hidroxipirazina-2-carboxilato de metilo (producto comercial), 2,73 g (24 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo y 3,29 g (33 mmoles) de NEt₃ en 40 ml de DCM. Se añaden agua y Na₂CO₃, se separa la fase orgánica y se seca con MgSO₄. Por concentración se obtienen 3,7 g (73%) del compuesto epigrafiado, que se utiliza sin más purificación. RMN-H¹ a 300 Mhz (DMSO): δ = 9,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H, 3-H), 8,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H, 6-H), d = 3,97 (s, 3H, OMe), 3,74 (s, 3H, SO₂Me).

b) *5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo*

60 Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de 1 g (4,3 mmoles) de 5-metanosulfoniloxi-pirazina-2-carboxilato de metilo y 0,733 (8,6 mmoles) de piperidina. Por purificación posterior a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado con DCM y metanol se obtiene después de la concentración de las fracciones que contienen producto 0,625 g (66%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente amarillos. m/z (ES⁺): 222,0 (M+H).

65

ES 2 344 128 T3

c) 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 0,625 g (2,8 mmoles) del 5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 1,12 g (7 mmoles) de Br₂ y 0,142 g (0,48 mmoles) de FeBr₃ en 10 ml de CHCl₃. Se trata la mezcla con DCM y agua, se separa la fase orgánica y se seca con MgSO₄. Después de la concentración se obtienen 0,12 g (14%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente amarillos, que se emplean sin más purificación. m/z (ES⁺): 299,9 (M+H).

d) Ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Se agita durante un largo período de tiempo una mezcla de 0,12 g (0,4 mmoles) del 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 0,029 g (0,4 mmoles) de ciclopropil-metanol y 0,018 g (0,41 mmoles) de NaH (suspensión al 55% en aceite) en 2 ml de DMF. A continuación se añaden 0,1 ml de KOH (solución acuosa 5N) y se calienta la mezcla a 45°C durante 1 h. Después de la adición de ácido fórmico se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose 11 mg (10%) del compuesto epigrafiado; m/z (ES⁺): 278,1 (M+H).

e) ((S)-1-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 11 mg (0,04 mmoles) del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico, 15,3 mg (0,048 mmoles) de TBTU, 15,3 mg (0,119 mmoles) de DIPEA y 7 mg (0,059 mmoles) de (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial) en 1 ml de DMF. Se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y NEt₃. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose 10,5 mg (70%) del compuesto epigrafiado; m/z (ES⁺): 377,5 (M+H).

Ejemplo 10

((S)-1-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

a) 6-bromo-5-hidroxi-pirazina-2-carboxilato de metilo

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 16 h una mezcla de 2 g (13 mmoles) del 5-hidroxipirazina-2-carboxilato de metilo (producto comercial), 0,192 g (0,65 mmoles) de FeBr₃, 0,7 ml (14 mmoles) de Br₂ en 20 ml de CHCl₃. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles se emplea el residuo sin más purificación en el paso siguiente.

b) 6-bromo-5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo

Se mantiene en reflujo durante 3 h una mezcla de 6-bromo-5-hidroxi-pirazina-2-carboxilato de metilo y 9,75 ml (10,7 mmoles) de POCl₃ y a continuación se le añaden 200 g de hielo. Se extrae la mezcla con DCM, se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran a sequedad, se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por acetato de etilo y heptano. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose 0,95 g (29%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H¹ a 300 MHz (DMSO): δ = 9,00 (s, 1H, 3-H), d = 4,04 (s, 3H, OMe).

c) Ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Se calienta a 60°C durante 16 h una mezcla de 71,3 mg (0,28 mmoles) de 6-bromo-5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo, 182,4 mg (0,56 mmoles) de Cs₂CO₃ y 17 mg (0,286 mmoles) de propanol en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 60 mg (0,84 mmoles) de pirrolidina y se calienta la mezcla a 100°C durante 16 h. Se añaden 0,2 ml de agua y 0,05 ml de KOH 5N y se calientan a 60°C durante 2 h. Se purifica la mezcla por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose 12 mg (17%) del compuesto epigrafiado; m/z (ES⁺): 252,0 (M+H).

d) ((S)-1-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 6 mg (0,024 mmoles) del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico, 9,3 mg (0,029 mmoles) de TBTU, 9,3 mg (0,072 mmoles) de DIPEA y 4,2 mg (0,036 mmoles) de (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial) en 1 ml de DMF. Después de la adición de ácido fórmico se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose 2 mg (24%) del compuesto epigrafiado; m/z (ES⁺): 351,5 (M+H).

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 11

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-butoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

5 a) *Ácido 6-butoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso c), se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo, butanol (producto comercial), pirrolidina (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un
10 rendimiento del 8%; m/z (ES⁺): 266,0 (M+H).

b) *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-butoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido
15 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-butoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial); m/z (ES⁺): 365,5 (M+H).

20 Ejemplo 12

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

25 a) *Ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso c), se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo, (4-fluor-fenil)-metanol (producto comercial), pirrolidina (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 13%; m/z (ES⁺): 318,0 (M+H).

30 b) *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido
35 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial); m/z (ES⁺): 417,5 (M+H).

40 Ejemplo 13

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

45 a) *Ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso c), se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2-metoxi-etanol (producto comercial), pirrolidina (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 17%; m/z (ES⁺): 268,0 (M+H).

50 b) *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido
55 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial); m/z (ES⁺): 367,3 (M+H).

Ejemplo 14

60 *2-etil-2-[[5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo*

a) *Ácido 5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso c), se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2,2-trifluor-etanol (producto comercial), pirrolidina (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 41%; m/z (ES⁺): 292,0 (M+H).

ES 2 344 128 T3

b) 2-etil-2-[[5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (del modo descrito en European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 419,3 (M+H).

Ejemplo 15

(S)-2-[[6-ciclobutylmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclobutylmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y éster metílico de la (S)-alanina como materiales de partida; rendimiento = 59,1 mg, 78%. LC a 215 nm; Rt = 2,33: 100%, m/z (ES⁺): 377 (M+H).

Ejemplo 16

(R)-2-[[6-ciclobutylmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclobutylmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y el éster metílico de la (R)-alanina como materiales de partida; rendimiento = 51,5 mg, 68%. LC a 215 nm; Rt = 2,43: 100%, m/z (ES⁺): 377 (M+H).

Ejemplo 17

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutylmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclobutylmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y (S)-leucinol como materiales de partida; rendimiento = 40,2 mg, 53%. LC a 215 nm; Rt = 2,31: 98%, m/z (ES⁺): 363 (M+H).

Ejemplo 18

(S)-2-[[6-ciclopentylmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclopentylmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y el éster metílico de la (S)-alanina como materiales de partida; rendimiento = 22,1 mg, 26%. LC a 215 nm; Rt = 2,09: 100%, m/z (ES⁺): 428 (M+H).

Ejemplo 19

(R)-2-[[6-ciclopentylmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-propionato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ciclobutylmetanol, 1-bromo-4-clorobutano y el éster metílico de la (R)-alanina como materiales de partida; rendimiento = 31,0 mg, 36%. LC a 215 nm; Rt = 2,03: 100%, m/z (ES⁺): 429 (M+H).

Ejemplo 20

(S)-4-metil-2-[[6-(piridin-2-ylmetoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, 2-piridinametanol, 1-bromo-4-clorobutano y el éster metílico de la (S)-leucina como materiales de partida; rendimiento = 40,6 mg, 54%. LC a 215 nm; Rt = 2,43: 100%, m/z (ES⁺): 377 (M+H).

Ejemplo 21

(S)-4-metil-2-[[6-(pirimidin-2-ylmetoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, 2-pirimidinametanol, 1-bromo-4-clorobutano y el éster metílico de la (S)-leucina como materiales de partida; rendimiento = 52,3 mg, 72%. LC a 215 nm; Rt = 2,31: 100%, m/z (ES⁺): 363 (M+H).

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 22

2-etil-2-[(6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil)-amino]-butirato de metilo

5 a) *6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo*

Se calienta a 60°C durante 16 h una mezcla de 2 g (9 mmoles) de 5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo y 1,69 g (9,4 mmoles) de N-bromosuccinimida en 30 ml de CHCl₃. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente formado por acetato de etilo y heptano, obteniéndose después de la evaporación de las fracciones que contienen producto 1,43 g (53%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. m/z (ES⁺): 300,2 (M+H).

b) *Ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

15 Se calienta a 60°C durante 16 h una mezcla de 0,212 g (0,707 mmoles) de 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 0,006 g (0,778 mmoles) de isopropanol y 0,034g (0,778 mmoles) de NaH (dispersión al 55% en aceite) en 1,7 ml de dioxano. Se añaden agua y KOH 5N y se calienta la mezcla a 50°C durante 4 h. Se añaden ácido fórmico y DMF y se somete la mezcla a purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente formado por acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose 0,04 g (21%) del compuesto epigrafiado. m/z (ES⁺): 266,4 (M+H).

c) *2-etil-2-[(6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil)-amino]-butirato de metilo*

25 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 393,3 (M+H).

30 Ejemplo 23

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

35 a) *Ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2-dimetil-propan-1-ol y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 35%; m/z (ES⁺): 294,3 (M+H).

40 b) *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

45 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial); m/z (ES⁺): 393,4 (M+H).

50 Ejemplo 24

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

55 a) *Ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2-metoxi-etanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 66%; m/z (ES⁺): 282,4 (M+H).

60 b) *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

65 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial); m/z (ES⁺): 381,5 (M+H).

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 25

(S)-2-[[6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo

5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y éster metílico de la (S)-leucina (producto comercial); m/z (ES⁺): 409,3 (M+H).

10

Ejemplo 26

2-etil-2-[[5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo

15 a) *5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo*

Se calienta a 45°C durante 16 h una mezcla de 4,9 g (28 mmoles) del 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (producto comercial), 3,2 g (37 mmoles) de morfolina y 7,37 g (73 mmoles) de NEt₃ en 50 ml de dioxano. Se le añaden agua y una solución acuosa de NaCl y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de NaCl, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se recristaliza el residuo en acetato de etilo, obteniéndose 5,65 g (89%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. m/z (ES⁺): 224,3 (M+H).

25 b) *6-bromo-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 22, paso a) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo y NBS. m/z (ES⁺): 302,1 (M+H).

30 c) *Ácido 5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2,2-trifluoretanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 58%; m/z (ES⁺): 308,4 (M+H).

35 d) *2-etil-2-[[5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo*

40 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 435,1 (M+H).

45 Ejemplo 27

(S)-4-metil-2-[[5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo

50 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y éster metílico de la (S)-leucina (producto comercial); m/z (ES⁺): 435,3 (M+H).

55 Ejemplo 28

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico

60 a) *Ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2-dimetil-propan-1-ol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 31%; m/z (ES⁺): 296,5 (M+H).

65

ES 2 344 128 T3

b) ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-leucinol (producto comercial); m/z (ES⁺): 395,3 (M+H).

10 Ejemplo 29

2-etil-2-[[6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo

a) *Ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2-metoxi-etanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 73%; m/z (ES⁺): 284,4 (M+H).

b) *2-etil-2-[[6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 411,5 (M+H).

30 Ejemplo 30

2-[[5-ciclohexilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

a) *5-ciclohexilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 26, paso a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (producto comercial) y ciclohexilamina (producto comercial); m/z (ES⁺): 236,4 (M+H).

b) *6-bromo-5-ciclohexilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 22, paso a) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 5-ciclohexilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo y NBS. m/z (ES⁺): 314,2 (M+H).

c) *Ácido 5-ciclohexilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-ciclohexilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2,2-trifluoretanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 55%; m/z (ES⁺): 320,4 (M+H).

d) *2-[[5-ciclohexilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-ciclohexilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 447,5 (M+H).

60 Ejemplo 31

2-[[5-ciclohexilamino-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

a) *Ácido 5-ciclohexilamino-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-ciclohexilamino-pirazina-

ES 2 344 128 T3

2-carboxilato de metilo, 2,2-dimetil-propan-1-ol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 5%; m/z (ES⁺): 308,4 (M+H).

b) 2-[[5-ciclohexilamino-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-ciclohexilamino-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 435,4 (M+H).

Ejemplo 32

2-[[5-ciclohexilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

a) Ácido 5-ciclohexilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-ciclohexilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2-metoxi-etanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 65%; m/z (ES⁺): 296,4 (M+H).

b) 2-[[5-ciclohexilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-ciclohexilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 423,4 (M+H).

Ejemplo 33

2-[[5-butilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

a) 5-butilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 26, paso a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (producto comercial) y butilamina (producto comercial); m/z (ES⁺): 210,3 (M+H).

b) 6-bromo-5-butilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 22, paso a) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 5-butilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo y NBS. m/z (ES⁺): 288,1 (M+H).

c) Ácido 5-butilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-butilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2,2-trifluoretanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 25%; m/z (ES⁺): 294,3 (M+H).

d) 2-[[5-butilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-butilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 421,1 (M+H).

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 34

2-[[5-butilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

5 a) *Ácido 5-butilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-butilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2-metoxietanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 42%; m/z (ES⁺): 270,3 (M+H).

10 b) *2-[[5-butilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-butilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 397,1 (M+H).

20 Ejemplo 35

2-[(5-dietilamino-6-isopropoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo

25 a) *5-dietilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 26, paso a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (producto comercial) y dietilamina (producto comercial); m/z (ES⁺): 210,3 (M+H).

30 b) *6-bromo-5-dietilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 22, paso a) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-dietilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo y NBS. m/z (ES⁺): 288,1 (M+H).

35 c) *Ácido 5-dietilamino-6-isopropoxi-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-dietilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo, isopropanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 16%; m/z (ES⁺): 254,4 (M+H).

40 d) *2-[(5-dietilamino-6-isopropoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-dietilamino-6-isopropoxi-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 381,2 (M+H).

50

Ejemplo 36

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

55 a) *Ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b)) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-dietilamino-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2-metoxi-etanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 76%; m/z (ES⁺): 270,5 (M+H).

60 b) *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y (S)-leucinol (producto comercial); m/z (ES⁺): 369,2 (M+H).

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 37

(S)-2-[[5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo

5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y éster metílico de la (S)-leucina (producto comercial); m/z (ES⁺): 397,1 (M+H).

10

Ejemplo 38

((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y amida de la L-leucina (producto comercial); m/z (ES⁺): 382,1 (M+H).

20

Ejemplo 39

2-[[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

25 a) *5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 26, paso a) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (producto comercial) y 4,4-difluor-piperidina (producto comercial); m/z (ES⁺): 258,3 (M+H).

30

b) *6-bromo-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo*

35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 22, paso a) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo y NBS. m/z (ES⁺): 336,2 (M+H).

c) *Ácido 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carboxílico*

40 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2-dimetil-propanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 24%; m/z (ES⁺): 330,3 (M+H).

45 d) *2-[[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo*

50 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 457,3 (M+H).

Ejemplo 40

55 *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico*

a) *Ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico*

60 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo, ciclopentilmetanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 40%; m/z (ES⁺): 342,1 (M+H).

65

ES 2 344 128 T3

b) *((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico*

5 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico y (S)-leucinol (producto comercial); m/z (ES⁺): 441,3 (M+H).

10 Ejemplo 41

(S)-2-[[6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo

15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico y éster metílico de la (S)-leucina (producto comercial); m/z (ES⁺): 469,1 (M+H).

20 Ejemplo 42

2-[[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo

25 a) *Ácido 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2-metoxi-etanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 61%; m/z (ES⁺): 318,3 (M+H).

30 b) *2-[[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo*

35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 445,1 (M+H).

40 Ejemplo 43

2-etil-2-[[6-piperidin-1-il-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo

45 a) *5-cloro-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo*

A partir de una mezcla de 1 g (3,98 mmoles) del ácido 6-bromo-5-cloro-pirazina-2-carboxílico y 0,508 g (5,97 mmoles) de piperidina en 1 ml de DMF se obtienen por filtración 0,61 g (60%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente amarillos. m/z (ES⁺): 256,4 (M+H).

50 b) *Ácido 6-piperidin-1-il-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-cloro-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, 2,2,2-trifluor-etanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 56%; m/z (ES⁺): 306,3 (M+H).

55 c) *2-etil-2-[[6-piperidin-1-il-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo*

60 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-piperidin-1-il-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-butirato de metilo (European Journal of Medicinal Chemistry 19, 261, 1984); m/z (ES⁺): 433,5 (M+H).

65

ES 2 344 128 T3

Ejemplo 44

((S)-1-hidroxi metil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

5 a) *Ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 5-cloro-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, ciclopropil-metanol (producto comercial) y posterior saponificación con KOH en un rendimiento del 11%; m/z (ES⁺): 278,1 (M+H).

b) *((S)-1-hidroxi metil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

15 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroxi metil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-leucinol (producto comercial); m/z (ES⁺): 377,4 (M+H).

20 Ejemplo 45

((S)-1-hidroxi metil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

25 a) *Ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 22, paso b) se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 6-bromo-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo, (2-metoxi-etil)-metil-amina y posterior saponificación con KOH. m/z (ES⁺): 295,2 (M+H).

30 b) *((S)-1-hidroxi metil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico*

35 De modo similar al procedimiento descrito para la síntesis de la ((S)-1-hidroxi metil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (ejemplo 10, paso d) se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico y (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (producto comercial); m/z (ES⁺): 394,3 (M+H).

40 Ejemplo 46

2-[[6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo

45 a) *5-bromo-3-(4-fluor-fenil)-pirazin-2-ilamina*

Se añade en porciones a temperatura ambiente el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,12 g, 0,97 mmoles, 0,05 eq.) a una solución de 2-amino-3,5-dibromopirazina (5,01 g, 19,76 mmoles, 1,0 eq.) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 0,5 horas. Se añade en porciones una solución de carbonato sódico (5,30 g, 50,5 mmoles, 2,6 eq.) en agua (50 ml) a la mezcla resultante y después el ácido 4-fluorfenilborónico (3,08 g, 21,9 mmoles, 1,1 eq.). Se calienta la mezcla a 100°C durante 5 h. Se reparte la solución amarilla resultante entre ácido cítrico acuoso del 10% (25 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% (25 ml), salmuera (25 ml), se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con un gradiente de heptano a diclorometano, obteniéndose la 5-bromo-3-(4-fluor-fenil)-pirazin-2-ilamina en forma de cristales blancos. Rendimiento = 3,22 g (60%). HPLC-EM = 100%; 1,89 min (M+1 = 270,1).

b) *5-amino-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo*

60 A una solución de 5-bromo-3-(4-fluor-fenil)-pirazin-2-ilamina (1,87 g, 6,97 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (35 ml) se le añaden a temperatura ambiente 15 ml de acetato de etilo. Se añade en porciones el complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (0,26 g, 0,32 mmoles, 0,05 eq.) a la mezcla reaccionante, después se añade la trietilamina (1,95 ml, 13,5 mmoles, 2,0 eq.) y se calienta la solución con agitación a 110°C con una presión de monóxido de carbono de 70 bar durante 18 horas. Se enfría, se elimina el monóxido de carbono, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano : acetato de etilo (1:1), obteniéndose el 5-amino-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de cristales blancos. Rendimiento = 1,26 g (73%). RMN-H¹ (400 MHz, DMSO): δ = 3,80 (3H, s), 7,11 (2H, ancha s), 7,33 (2H, t, J = 8,87 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 8,56 (1H, s). HPLC-EM = 100%; 1,49 min (PM = 247; M+1 = 248,3).

ES 2 344 128 T3

c) 5-bromo-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 5-amino-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (1,26 g, 5,10 mmoles, 1,0 eq.) en dibromometano (25 ml) se le añade a temperatura ambiente el nitrito de isoamilo (0,85 ml, 6,29 mmoles, 1,2 eq.). Se añade la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min a una solución en dibromometano (5 ml) del trimetilbromosilano (0,82 ml, 5,90 mmoles, 1,15 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, pasado este tiempo se añade la solución turbia a una solución acuosa de bicarbonato sódico (del 10%, 15 ml). Se mezclan las fases, se separan y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano hasta acetato de etilo al 10% en heptano, obteniéndose el 5-bromo-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de cristales blancos. Rendimiento = 0,81 g (51%). RMN- H^1 (250 MHz, DMSO): δ = 3,92 (3H, s), 7,38 (2H, t, J = 8,98 Hz), 7,76-7,81 (2H, m), 8,98 (1H, s). HPLC-EM = 100%; 2,13 min (PM = 311; M+1 = 313,0).

d) 6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo

Se añade en porciones a temperatura ambiente la piperidina (0,48 ml, 4,82 mmoles, 2,0 eq.) a una solución en acetonitrilo (2 ml) del 5-bromo-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (0,75 g, 2,41 mmoles, 1,0 eq.). Se irradia la mezcla a 100°C en un microondas con agitación durante 30 minutos. La HPLC-EM indica que se ha consumido por completo el material de partida. Se enfría la mezcla en bruto a temperatura ambiente y se concentra. Se disuelve de nuevo el residuo en acetato de etilo (10 ml), se lava con agua (5 ml) y se seca la fase orgánica con $MgSO_4$. Después de filtrar y concentrar con vacío, se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un gradiente de heptano a acetato de etilo al 10% en heptano, obteniéndose el 6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 0,48 g (63%). RMN- H^1 (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,42-1,53 (6H, m), 3,20-3,24 (4H, m), 3,88 (3H, s), 7,06 (2H, t, J = 8,78 Hz), 7,74-7,80 (2H, m), 8,68 (1H, s).

e) Ácido 6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del 6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (0,48 g, 1,52 mmoles, 1,0 eq.) se le añade una solución de hidróxido de litio (1M, 1,52 ml, 1,52 mmoles, 1,0 eq.) en agua. Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, pasado este tiempo se acidifica la solución resultante con ácido clorhídrico (pH 5) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico en forma de cristales blancos. Rendimiento = 0,42 g (91%). RMN- H^1 (400 MHz, DMSO): δ = 1,46-1,53 (6H, m), 3,22-3,25 (4H, m), 7,32 (2H, t, J = 8,87 Hz), 7,82-7,86 (2H, m), 8,62 (1H, s).

f) 2-[[6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo

A una solución en diclorometano (1 ml) del ácido 6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico (0,107 g, 0,358 mmoles, 1,0 eq.) se le añade cloruro de oxalilo (0,136 g, 1,07 mmoles, 3,0 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas, pasado este tiempo se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo en diclorometano (3 ml) y se añade en porciones a una solución en diclorometano (1 ml) del aminoisobutirato de metilo (0,066 g, 0,429 mmoles, 1,2 eq.). Se añade a la mezcla reaccionante la resina de PS-N,N-diisopropiletilamina (0,31 g, 1,04 mmoles, 3,0 eq.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden a la mezcla reaccionante la resina de PS-isocianato (0,15 g, 0,358 mmoles, 1,0 eq.) y la resina de PS-aminometilo (0,15 g, 0,358 mmoles, 1,0 eq.) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h más. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava la resina con éxito con diclorometano (2 x 3 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice con heptano : acetato de etilo (1:1), obteniéndose el 2-[[6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo. Rendimiento = 0,030 g (21%). HPLC-EM = 100%; 2,52 min (PM = 400; M+1 = 401,2).

Ejemplo 47

2-[[6-(4-cloro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 46 de a a f, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ácido 4-clorofenilborónico, pirrolidina y aminoisobutirato de metilo como materiales de partida; rendimiento = 5,5 mg. HPLC-EM = 100%; 2,42 min (PM = 402; M+1 = 403,1).

Ejemplo 48

2-[[5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo

a) Se obtiene el 5-bromo-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo del modo descrito en el ejemplo 46 de a a c.

ES 2 344 128 T3

b) *Ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico*

Se disuelve el ciclopropil-metanol (2,2 g, 30,6 mmoles, 10,0 eq.) en tetrahidrofurano seco (10 ml, 20 vol.) y se le añade en porciones el tert-butóxido potásico (3,4 g, 30,6 mmoles, 10,0 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos se añade por goteo el 5-bromo-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (0,95 g, 3,06 mmoles, 1,0 eq.) en forma de solución en tetrahidrofurano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche o hasta que haya cesado por completo según análisis de HPLC-EM. Se concentra la solución con vacío y se disuelve de nuevo el residuo en acetato de etilo (20 ml). Se lava la solución resultante con agua (5 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 6-(4-fluor-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico. Rendimiento = 0,89 g (75%).

c) *2-[[5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo*

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 46 de e a f, empleando el ácido 6-(4-fluor-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carboxílico y aminoisobutirato de metilo como materiales de partida; rendimiento = 5,4mg. HPLC-MS = 100%; 2,51min (PM = 387; M+1 = 388,1).

20 Ejemplo 49

(R)-2-[[6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 48 de a a c, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ácido 4-clorofenilborónico, 2,2,2-trifluoretanol y éster metílico de (R)-valina como materiales de partida; rendimiento = 6,0 mg. HPLC-EM = 98%; 2,64 min (PM = 445; M+1 = 446,1).

30 Ejemplo 50

(R)-2-[[6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 48 de a a c, empleando la 2-amino-3,5-dibromopirazina, ácido 3-clorofenilborónico, 2,2,2-trifluoretanol y éster metílico de la (R)-valina como materiales de partida; rendimiento = 6,4 mg. HPLC-EM = 97%; 2,48 min (PM = 445; M+1 = 446,1).

Ejemplo 51

(R)-2-[[6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 48 de a a c, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ácido 3-clorofenilborónico, ciclopropil-metanol y éster metílico de la (R)-valina como materiales de partida; rendimiento = 6,5 mg. HPLC-EM = 100%; 2,75 min (PM = 417; M+1 = 418,1).

Ejemplo 52

2-[[6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 48 de a a c, empleando 2-amino-3,5-dibromopirazina, ácido 4-clorofenilborónico, ciclopropil-metanol y aminoisobutirato de metilo como materiales de partida; rendimiento = 6,0 mg. HPLC-EM = 100%; 2,64 min (PM = 403; M+1 = 404,1).

ES 2 344 128 T3

Ejemplos galénicos

Ejemplo A

5 Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

45 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

50 Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

ES 2 344 128 T3

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

5

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, hasta	pH final de 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

10

15

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales utilizando un exceso apropiado y se esteriliza.

20

25

30

35

40

45

50

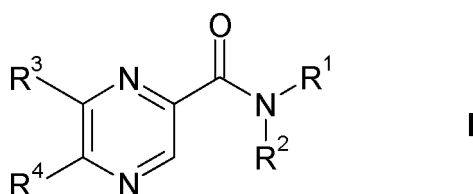
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



20 en la que

R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre hidroxilo, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

25 cicloalquilalquilo inferior, heterociclalquilo inferior, -CR⁵R⁶-COOR⁷ y -CR⁵R⁶-CONH₂;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ es alquilo inferior;

30

R² es hidrógeno;

o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

35

uno de R³ y R⁴ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino, cicloalquilamino y halogenofenilo, o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y

40

el otro de R³ y R⁴ es -OR⁸ o -NR⁹R¹⁰, en los que

R⁸ se elige entre el grupo formado por

alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

45

fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno,

heterociclalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcoxilalquilo inferior e hidroxialquilo inferior;

50

R⁹ es alquilo inferior y

R¹⁰ es alquilo inferior o alcoxilalquilo inferior; o bien en el caso de que uno de R³ y R⁴ sea halogenofenilo, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico elegido entre pirrolidino y piperidino;

55

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

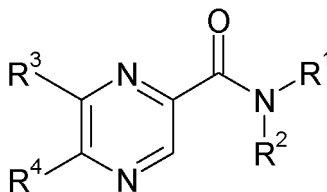
60 en donde los términos “alquilo inferior”, “cicloalquilo inferior” solo o en combinación con otros grupos se refieren a “alquilo C₁₋₇”, “cicloalquilo C₃₋₇”, “heterociclilo” se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que puede comprender uno, dos o tres átomos elegidos entre N, O y/o S, “heteroarilo” se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros aromático, que puede comprender uno, dos o tres átomos elegidos entre N, O y/o S.

65

ES 2 344 128 T3

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, que se ajustan a la fórmula

5



I-A

10

en la que

15

R^1 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo que está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre hidroxilo, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

20

cicloalquilalquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, $-CR^5R^6-COOR^7$ y $-CR^5R^6-CONH_2$;

R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior;

25

R^7 es alquilo inferior;

30

R^2 es hidrógeno;

o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

35

uno de R^3 y R^4 se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino y cicloalquilamino o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, estando dicho anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido por halógeno; y

40

el otro de R^3 y R^4 es $-OR^8$, en el que

R^8 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno,

45

heterociclilalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior e hidroxialquilo inferior;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, $-CR^5R^6-COOR^7$ y $-CR^5R^6-CONH_2$, R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior, R^7 es alquilo inferior y R^2 es hidrógeno; o en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

55

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, heterociclilalquilo inferior, $-CR^5R^6-COOR^7$ y $-CR^5R^6-CONH_2$, R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior, R^7 es alquilo inferior y R^2 es hidrógeno.

60

5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R^1 es hidroxialquilo inferior o $-CR^5R^6-COOR^7$, R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior, R^7 es alquilo inferior y R^2 es hidrógeno.

6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que R^1 es hidroxialquilo inferior.

7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que R^1 es $-CR^5R^6-COOR^7$, R^5 y R^6 con independencia entre sí son alquilo inferior, R^7 es alquilo inferior y R^2 es hidrógeno.

65

8. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

ES 2 344 128 T3

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R⁴ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino y cicloalquilamino o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y R³ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, heterociclalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior e hidroxialquilo inferior.

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R³ se elige entre el grupo formado por alquilamino inferior, di(alquilo inferior)amino y cicloalquilamino o es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por halógeno; y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, heterociclalquilo inferior, heteroarilalquilo inferior, alcoxialquilo inferior e hidroxialquilo inferior.

11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en los que uno de R³ y R⁴ es un anillo heterocíclico elegido entre azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino y azepano, estando anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido por halógeno.

12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó de 3 a 8, en la que R³ es halogenofenilo.

13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en la que uno de R³ y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, heteroarilalquilo inferior y alcoxialquilo inferior.

14. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en la que uno de R³ y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo formado por cicloalquilalquilo inferior, fenilalquilo inferior, en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido por un resto elegido entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno, y heteroarilalquilo inferior, en el que heteroarilo es piridilo o pirimidino.

15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en la que uno de R³ y R⁴ es -OR⁸, en el que R⁸ es halogenoalquilo inferior o alcoxialquilo inferior.

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

(3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

(6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazin-2-il)-piperidin-1-il-metanona,

ciclohexilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

(3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-benciloxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-propoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-butoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

2-etil-2-[[5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo,

(S)-2-[(6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo,

ES 2 344 128 T3

- (R)-2-[(6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo,
 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
 5 (S)-2-[(6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo,
 (R)-2-[(6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil)-amino]-propionato de metilo,
 (S)-4-metil-2-[[6-(piridin-2-ilmetoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo,
 10 (S)-4-metil-2-[[6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo,
 2-etil-2-[(6-isopropoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil)-amino]-butirato de metilo,
 15 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
 (S)-2-[[6-(2-metoxi-etoxi)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo,
 20 2-etil-2-[[5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo,
 (S)-4-metil-2-[[5-morfolin-4-il-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-pentanoato de metilo,
 25 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(2,2-dimetil-propoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico,
 2-etil-2-[[6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolin-4-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo,
 2-[[5-ciclohexilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 30 2-[[5-ciclohexilamino-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 2-[[5-ciclohexilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 35 2-[[5-butilamino-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 2-[[5-butilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 40 2-[(5-dietilamino-6-isopropoxi-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico,
 (S)-2-[[5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de metilo,
 45 ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-dietilamino-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico,
 2-[[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2,2-dimetil-propoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-
 50 carboxílico,
 (S)-2-[[6-ciclopentilmetoxi-5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-pirazina-2-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoato de me-
 tilo,
 55 2-[[5-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-6-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-etil-butirato de metilo,
 2-etil-2-[[6-piperidin-1-il-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-butirato de metilo,
 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,
 60 ((S)-1-hidroxiometil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-piperidin-1-il-pirazina-2-car-
 boxílico,
 2-[[6-(4-fluor-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo,
 65 2-[[6-(4-cloro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionato de metilo,
 (R)-2-[[6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo,

ES 2 344 128 T3

(R)-2-{{6-(3-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-3-metil-butirato de metilo,

(R)-2-{{6-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil}-amino}-3-metil-butirato de metilo,

5 2-{{5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluor-fenil)-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo,

2-{{6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo,

y todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

15

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-(4-fluor-benciloxi)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

20

2-etil-2-{{5-pirrolidin-1-il-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carbonil}-amino}-pentanoato de metilo,

((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 6-ciclobutilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,

25

(R)-2-{{6-ciclopentilmetoxi-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carbonil}-amino}-propionato de metilo,

y todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, que es el 2-{{6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopropilmetoxi-pirazina-2-carbonil}-amino}-2-metil-propionato de metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

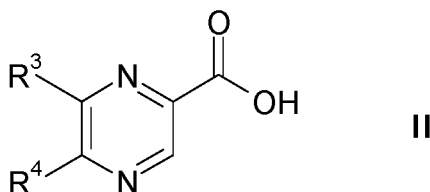
30

19. Un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I ya definida en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, dicho proceso consiste en:

35

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

40



50

en la que R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula



55

en la que R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con la ayuda de un agente de adición, en condiciones básicas,

y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

60

20. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

65

21. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 20 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con modulación del receptor de CB₂.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

ES 2 344 128 T3

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con modulación del receptor CB₂.

5 24. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la modulación de receptores CB₂.

10 25. El uso según la reivindicación 24 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos relacionados con la inflamación, como son la artritis, la enfermedad del intestino inflamatorio, la alergia, la aterosclerosis o los trastornos cardiovasculares.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65